



Neurophysiologische Diagnostik: Zerebrale Blutflussmessungen auf der neurologischen und neurochirurgischen Intensivstation

Keller, E ; Seule, M A

Abstract: Pathophysiologische Grundlagen : Ziel des Neuromonitorings ist es, Phasen zerebraler Ischämie frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, um sekundäre Hirnschäden zu vermeiden. Die Parameter der zerebralen Hämodynamik und Oxygenation sind in Tabelle 1 dargestellt. Die zerebrale Sauerstoffverfügbarkeit (O₂-delivery; DO₂) ergibt sich als Produkt aus zerebralem Blutfluß (cerebral blood flow; CBF) und arteriellem Sauerstoffgehalt (arterial O₂-content; CaO₂). Wenn die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) vermindert ist (Hypoxämie), bei erniedrigtem Hämoglobingehalt (Anämie) oder unzureichendem CBF (Ischämie) kommt es zum verminderten Sauerstoffangebot an das Gehirn. Unter physiologischen Bedingungen ist der CBF an den zerebralen Sauerstoffverbrauch gekoppelt, d.h. die zerebrale metabolische Umsatzrate (cerebral metabolic rate of oxygen; CMRO₂) reguliert die Durchblutung des Gehirns. Eine Verringerung des CBF hat zunächst einen maximalen Anstieg der zerebralen Sauerstoffextraktion zur Folge und spiegelt sich in einer Zunahme der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO₂) und einem Abfall der zerebralen Oxygenierung wieder welche durch entsprechende Überwachungsmethoden (Bulbusoxymetrie, intraparenchymatöse Sauerstoffpartialdruckmessung) klinisch erfasst werden kann. Unter pathologischen Bedingungen sind die CBF-regulierenden Mechanismen oft gestört und der CBF steigt bzw. fällt ungeachtet den metabolischen Bedürfnissen des Gehirns 1. Bei diesen Patienten kann das Verhältnis zwischen Hirndurchblutung und Metabolismus nur untersucht werden, wenn der CBF direkt gemessen wird. Auch die Rationale einer CPP- (cerebral perfusion pressure) gerichteten Therapie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Verweis Kapitel xy) beruht auf einer erwünschten Verbesserung eines erniedrigten CBF. Dieser Effekt ist allerdings nur erreichbar, wenn die zerebrale Autoregulation defekt oder wenn der CPP auf Werte unterhalb der unteren Autoregulationsschwelle gefallen ist 2. Dynamische Tests zur Untersuchung der zerebralen Autoregulation wie der „Pressure-Reactivity Index“, der als Korrelationskoeffizient zwischen intrakraniell Druck und mittlerem arteriellem Blutdruck bestimmt wird, können hilfreich sein, einen optimalen CPP zu postulieren 3. Letztlich ist aber davon auszugehen, dass die zerebrale Vasoreagibilität unterschiedlich in verschiedenen Arealen gestört sein kann. Ob eine CPP-Erhöhung in ischämischen Regionen von Nutzen ist, kann nur durch ein CBF-Monitoring mit möglichst hoher regionaler Auflösung beurteilt werden. Trotz der offensichtlichen Relevanz, hat das CBF-Monitoring bis heute kaum in den Klinikalltag Einzug gefunden. Die Messmethoden werden im Folgenden dargestellt.

DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-121978>
Book Section

Originally published at:

Keller, E; Seule, M A (2015). Neurophysiologische Diagnostik: Zerebrale Blutflussmessungen auf der neurologischen und neurochirurgischen Intensivstation. In: Schwab, S; Schellinger, P; Werner, C; Unterberg, A; Hacke, W. NeuroIntensiv. Berlin / Heidelberg: Springer, 85-87.
DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4>

5.7. Zerebrale Blutflussmessungen auf der neurologischen und neurochirurgischen Intensivstation

Emanuela Keller, Martin Seule

Pathophysiologische Grundlagen

Ziel des Neuromonitorings ist es, Phasen zerebraler Ischämie frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, um sekundäre Hirnschäden zu vermeiden.

Die Parameter der zerebralen Hämodynamik und Oxygenation sind in Tabelle 1 dargestellt. Die zerebrale Sauerstoffverfügbarkeit (O_2 -delivery; DO_2) ergibt sich als Produkt aus zerebralem Blutfluß (cerebral blood flow; CBF) und arteriellem Sauerstoffgehalt (arterial O_2 -content; CaO_2). Wenn die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) vermindert ist (Hypoxämie), bei erniedrigtem Hämoglobingehalt (Anämie) oder unzureichendem CBF (Ischämie) kommt es zum verminderten Sauerstoffangebot an das Gehirn. Unter physiologischen Bedingungen ist der CBF an den zerebralen Sauerstoffverbrauch gekoppelt, d.h. die zerebrale metabolische Umsatzrate (cerebral metabolic rate of oxygen; $CMRO_2$) reguliert die Durchblutung des Gehirns. Eine Verringerung des CBF hat zunächst einen maximalen Anstieg der zerebralen Sauerstoffextraktion zur Folge und spiegelt sich in einer Zunahme der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) und einem Abfall der zerebralen Oxygenierung wieder welche durch entsprechende Überwachungsmethoden (Bulbusoxymetrie, intraparenchymatöse Sauerstoffpartialdruckmessung) klinisch erfasst werden kann.

Unter pathologischen Bedingungen sind die CBF-regulierenden Mechanismen oft gestört und der CBF steigt bzw. fällt ungeachtet den metabolischen Bedürfnissen des Gehirns¹. Bei diesen Patienten kann das Verhältnis zwischen Hirndurchblutung und Metabolismus nur untersucht werden, wenn der CBF direkt gemessen wird. Auch die Rationale einer CPP- (cerebral perfusion pressure) gerichteten Therapie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Verweis Kapitel xy) beruht auf einer erwünschten Verbesserung eines erniedrigten CBF. Dieser Effekt ist allerdings nur erreichbar, wenn die zerebrale Autoregulation defekt oder wenn der CPP auf Werte unterhalb der unteren Autoregulationsschwelle gefallen ist². Dynamische Tests zur Untersuchung der zerebralen Autoregulation wie der „Pressure-Reactivity Index“, der als Korrelationskoeffizient zwischen intrakraniell Druck und mittlerem arteriellem Blutdruck bestimmt wird, können hilfreich sein, einen optimalen CPP zu postulieren³. Letztlich ist aber davon auszugehen, dass die zerebrale Vasoreagibilität unterschiedlich in verschiedenen Arealen gestört sein kann. Ob eine CPP-Erhöhung in ischämischen Regionen von Nutzen ist, kann nur durch ein CBF-Monitoring mit möglichst hoher regionaler Auflösung beurteilt werden.

Trotz der offensichtlichen Relevanz, hat das CBF-Monitoring bis heute kaum in den Klinikalltag Einzug gefunden. Die Messmethoden werden im Folgenden dargestellt.

Messmethoden

Bildgebende Verfahren

Durch $H_2^{15}O$ -Positronenemissionstomographie (PET) können regionale Perfusionswerte in Kombination mit der zerebralen Sauerstoffextraktion gemessen werden⁴. Die Computertomographie nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Xenon¹³³ (Xe-CT) erlaubt es, sowohl regionale als auch globale CBF-Werte zu bestimmen⁵. Im klinischen Alltag haben sich letztlich die Kontrastmittel verstärkte Perfusion-Computertomographie und -Magnetresonanztomographie durchgesetzt, wobei ersteres bei instabilen Patienten praktikabler ist aber eine geringere quantitative Verlässlichkeit

aufweist. (Verweis Kapitel xy). Bildgebende Methoden erfordern allerdings einen potentiell risikoreichen Transport eines Intensivpatienten. Zudem liefern sie eine Momentaufnahme ohne dass kurzfristige CBF-Veränderungen oder Therapieeffekte monitorisiert werden können.

Bettseitige Verfahren

Seit der 1945 eingeführten „inerten Gas-Technik“ von Kety und Schmidt sind eine Vielzahl verschiedener, zum Teil sehr aufwendiger Methoden zur Bestimmung des CBF entwickelt worden, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

N₂O-Inhalationsmethode nach Kety-Schmidt

Die erste klinische Methode zur Messung des CBF wurde von Kety und Schmidt entwickelt ⁶. Es wird Distickstoffmonoxid (N₂O), ein inertes Gas als Indikator in niedriger Konzentration inhaliert. Während der Aufsättigungsphase mit der Äquilibration des hoch diffusiblen Indikators zwischen Blut und Hirngewebe werden die arteriellen und jugularvenösen Indikatorverdichtungskurven durch aufwendige N₂O-Konzentrationsmessungen analysiert und der CBF basierend auf dem Fick-Prinzip bestimmt.

¹³³Xenon-Auswaschmethode

Nach Injektion in die Arteria carotis interna werden die Auswaschkurven des Radioisotopen Xenon(¹³³Xe) durch Detektoren über dem Schädel erfasst und der kortikale CBF berechnet ⁷. Durch technisch aufwendige Analyse der Ausatemluft und der Rezirkulation von ¹³³Xe kann die Punktion der Karotisarteria umgangen und ¹³³Xe inhalativ oder intravenös verabreicht werden ⁸. Neben methodologischen Problemen (extrakranielle Kontamination, Kompartimentshift) machen der Umgang mit radioaktiven Substanzen, die multiplen Kollimatoren über dem Schädel und die Analyse der Expirationsluft die ¹³³Xe-Dilution zu einer technisch aufwendigen Methode. Sowohl mit der N₂O-, als auch mit der ¹³³Xe-Dilutionsmethode müssen jeweils die Aufsättigungsphase mit den Gasen und stabile Bedingungen abgewartet werden. Beide Methoden sind technisch zu aufwendig und im klinischen Alltag nicht umsetzbar.

Thermodiffusions-Flussmessung

Die CBF-Messmethode mittels Thermodiffusion basiert auf einem Temperaturgradienten zwischen einem Wärme produzierenden und einem messenden Thermistor. Die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes ist proportional zur Durchblutung. Ursprünglich als Subdural-Sonde entwickelt ⁹, wurde das Messverfahren Ende der 90er Jahre als intraparenchymatöse Thermodilutions-Sonde (Bowman Hemedex, Cambridge, MA) realisiert und erfolgreich mittels Xe-CT validiert ¹⁰. Die Vorteile der Methode bestehen in deren Einfachheit und, abgesehen von den Kallibrationsphasen, in der Wiedergabe kontinuierlicher Messwerte. Nachteile der Methode sind ein signifikanter Drift der Messwerte zwischen den Kallibrationsphasen ¹¹ und das kleine Messvolumen im Bereich weniger Kubikmillimeter. Jaeger et al. fanden instabile CBF-Werte bei Kreislaufinstabilität und Fieber ¹². Die Messmethode setzt stabile Temperaturverhältnisse im Hirngewebe voraus, welche bei Fieber, Hypothermie oder direkter Nachbarschaft eines grösseren Gefässes nicht mehr gegeben sind.

Transkranielle Dopplersonographie

Durch transkranielle Dopplersonographie lässt sich die mittlere Blutflussgeschwindigkeit messen. Der CBF kann berechnet werden, sofern der Gefässdurchmesser und Beschallungswinkel konstant sind. Die Kontrastmittel verstärkte Doppler-Sonographie soll die Flussbestimmung optimieren ¹³. Generell wird aber bei der CBF-Berechnung mit Doppler eine homogene Verteilung der Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb des Gefässes angenommen und die komplexen

Dispersionsmechanismen vernachlässigt. Selbst bei konstant bleibendem Gefäßdurchmesser korrelieren damit die gemessenen Flussgeschwindigkeiten nur bedingt mit dem tatsächlichen CBF und es können keine Absolutwerte bestimmt werden. Durch Laser-Doppler (Infrarot-Laserdiode) können Blutvolumen und Flussgeschwindigkeit auf der Hirnoberfläche gemessen und ein relativer CBF-Wert als Produkt berechnet werden ¹⁴. Aufgrund der ausgeprägten Bewegungsartefakte im klinischen Alltag wird die Laser-Doppler-Flowmetrie bis heute meist nur tierexperimentell mit direktem Kontakt zur Hirnoberfläche eingesetzt.

Nahinfrarotspektroskopie

Die Technik der Nahinfrarotspektroskopie ist in **Kapitel Xy (Verweis)** ausführlich dargestellt. Der Indikator Indocyaningrün (ICG) in Kombination mit relativ einfachen Algorithmen erlaubt die Bestimmung eines relativen Masses für den CBF („blood flow index“; BFI) ¹⁵. Die Literatur bezüglich Validierung des BFI wird allerdings kontrovers diskutiert ^{16 17}. Komplexere Algorithmen zur Analyse der ICG-Dilutionskurve ¹⁸ und Technologien wie die „time-resolved“ NIRS erlauben die Bestimmung von Absolutwerten für den CBF und das zerebrale Blutvolumen ¹⁹. Neu auf dem Markt erhältlich ist ein Gerät zur Ultraschall-markierten NIRS (CerOx monitor; Ornim Medical Ltd., Israel). Die Hybrid-Technologie basiert auf Laser-Licht, welches über einen akusto-optischen Effekt lokal durch Ultraschall moduliert wird. Es wird als relativer Wert, ein sogenannter „cerebral blood flow index“ bestimmt, welcher mittels ¹³³Xe-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie validiert wurde ²⁰. Bei allen nicht-invasiven Messmethoden mit NIRS-Optoden über der Kopfhaut besteht allerdings eine Verfälschung der Messwerte durch die Signalkontamination mit interindividuell variablen extrazerebralen Strukturen (Haut, Knochen, Liquorschicht), welche je näher der Optodenabstand umso ausgeprägter ist ¹⁹. Eine kürzlich entwickelte Parenchymsonde zur kombinierten Messung des intrakraniellen Drucks und NIRS erlaubt es, direkt unverfälschte Absolutwerte für den CBF in der weissen Hirnsubstanz zu messen (NeMo System; NeMoDevices AG, Schweiz) ²¹.

Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung

Die Überwachung des CBF ist bei komatösen Patienten mit ischämischen Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma oder aneurysmatischer Subarachnoidalblutung nicht nur von prognostischem Wert ²²⁻²⁴. Ein bettseitiges CBF-Monitoring ist hilfreich, um die zerebrale Autoregulationskapazität zu untersuchen und einen optimalen CPP anzustreben. Messmethoden zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung mögen als Indikator eines adäquaten CBF hilfreich sein. Effekte verschiedener therapeutischer Massnahmen und Medikamente auf die Hirndurchblutung können aber bei variabler CMRO₂ und entkoppelter Hirndurchblutung nur untersucht werden, wenn der CBF direkt am Krankenbett gemessen wird. Die meisten bisher verfügbaren Methoden zur CBF-Messung sind allerdings mit der Anwendung radioaktiver Substanzen verbunden oder stellen nur Momentaufnahmen dar, weshalb das bettseitige CBF-Monitoring bisher trotz der hohen Relevanz kaum Einzug in die klinische Routine gefunden hat. NIRS-basierte Messtechniken stellen vielversprechende Methoden dar, um das multimodale Neuromonitoring in Zukunft mit einem wesentlichen Mosaikstein zur Detektion sekundärer Ischämien und Überwachung neuer Therapiemaßnahmen voranzubringen.

Tabelle 1: Übersicht Parameter der zerebralen Hämodynamik und Oxygenation

Parameter	Einheit	Berechnungsformel
O ₂ -Sättigung im arteriellen Blut (SaO ₂)	%	Hboxy / (Hboxy + Hbdeoxy)
O ₂ -Sättigung im venösen Blut (SvO ₂)	%	Hboxy / (Hboxy + Hbdeoxy)
Arterieller O ₂ -Gehalt (CaO ₂)	ml/dl	SaO ₂ x Hb x 1.39 + (paO ₂ x 0.0003)
Venöser O ₂ -Gehalt (CvO ₂)	ml/dl	SvO ₂ x Hb x 1.39 + (paO ₂ x 0.0003)
Arterio-venöse O ₂ -Gehaltsdifferenz (avDO ₂)	ml/dl	CaO ₂ - CvO ₂
O ₂ -Extraktionsrate (OER)	%	SaO ₂ -SvO ₂ /SaO ₂
Zerebrales Blutvolumen (CBV)	ml/100g	CBF x mtt _{Tracer}
Zerebraler Blutfluss (CBF)	ml/100g/min	CBV / mtt _{Tracer}
O ₂ -Angebot (DO ₂)	ml/100g/min	CBF x CaO ₂
O ₂ -Verbrauch (CMRO ₂)	ml/100g/min	CBF x CvO ₂

Hb: Hämoglobin; Hboxy: Oxyhämoglobin; Hbdeoxy: Deoxyhämoglobin; mtt_{Tracer}: mittlere Transitzeit eines Indikators; O₂: Sauerstoff; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck

Referenzen

1. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P, Jr., et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *Journal of neurosurgery*. 1989;70:222-230
2. Mascia L, Andrews PJ, McKeating EG, Souter MJ, Merrick MV, Piper IR. Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: The role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management. *Intensive care medicine*. 2000;26:202-205
3. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: Facts, myths, and missing links. *Neurocritical care*. 2009;10:373-386
4. Heiss WD. Pathophysiology of stroke as determined by pet. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990;21:2-3
5. Yonas H, Pindzola RP, Johnson DW. Xenon/computed tomography cerebral blood flow and its use in clinical management. *Neurosurgery clinics of North America*. 1996;7:605-616
6. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol*. 1945;143:53-60
7. Olesen J, Paulson OB, Lassen NA. Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected 133xe. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1971;2:519-540
8. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *Journal of neurosurgery*. 1984;61:241-253
9. Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, Weinand ME, Hamilton AJ, Williams FC. Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery*. 1995;36:943-949; discussion 949-950

10. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thome C, Hubner U, et al. Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: Experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *Journal of neurosurgery*. 2000;93:265-274
11. Wolf S, Vajkoczy P, Dengler J, Schurer L, Horn P. Drift of the bowman hemedex(r) cerebral blood flow monitor between calibration cycles. *Acta neurochirurgica. Supplement*. 2012;114:187-190
12. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta neurochirurgica*. 2005;147:51-56; discussion 56
13. Hölscher T, Wilkening W, Draganski B, Meves SH, Eyding J, Voit H, et al. Transcranial ultrasound brain perfusion assesment with a contrast agent-specific imaging mode: Results of a two-center trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:2283-2285
14. Sutherland BA, Rabie T, Buchan AM. Laser doppler flowmetry to measure changes in cerebral blood flow. *Methods in molecular biology*. 2014;1135:237-248
15. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, Kleen M, Kuhnle GEH, Welte M, et al. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow and Metab*. 1998;18:445-456
16. Terborg C, Groschel K, Petrovitch A, Ringer T, Schnaudigel S, Witte OW, et al. Noninvasive assessment of cerebral perfusion and oxygenation in acute ischemic stroke by near-infrared spectroscopy. *European neurology*. 2009;62:338-343
17. Schytz HW, Wienecke T, Jensen LT, Selb J, Boas DA, Ashina M. Changes in cerebral blood flow after acetazolamide: An experimental study comparing near-infrared spectroscopy and spect. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16:461-467
18. Keller E, Nadler A, Alkadhi H, Kollias SS, Yonekawa Y, Niederer P. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy and indocyanine green dye dilution. *NeuroImage*. 2003;20:828-839
19. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, et al. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *NeuroImage*. 2006;29:697-705
20. Schytz HW, Guo S, Jensen LT, Kamar M, Nini A, Gress DR, et al. A new technology for detecting cerebral blood flow: A comparative study of ultrasound tagged nirs and 133xe-spect. *Neurocritical care*. 2012;17:139-145
21. Keller E, Froehlich J, Baumann D, Böcklin C, Sikorski C, Seule M, et al. Detection of delayed cerebral ischemia (dci) in subarachnoid hemorrhage applying near infrared spectroscopy: Elimination of the extracerebral signal by transcutaneous and intraparenchymatous measurements in parallel. *Acta neurochirurgica*. 2014, in press;suppl
22. Keller E, Wietasch G, Ringleb P, Scholz M, Schwarz S, Stinge R, et al. Bedside monitoring of cerebral blood flow in patients with acute hemispheric stroke. *Critical care medicine*. 2000;28:511-516
23. Fridley J, Robertson CS, Gopinath SP. Quantitative lobar cerebral blood flow for outcome prediction after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2014
24. Schubert GA, Thome C. Cerebral blood flow changes in acute subarachnoid hemorrhage. *Front Biosci*. 2008;13:1594-1603